

Unterdrückung der Fortpflanzungsaktivität durch aktive Immunisierung gegen GnRH beim adulten weiblichen Schaf

F. Janett¹, U. Lanker², H. Jörg³, E. Meijerink⁴, R. Thun¹

¹Klinik für Fortpflanzungsmedizin der Universität Zürich, ²AO Forschungsinstitut Davos, ³Institut für Nutztierwissenschaften der ETH Zürich, ⁴Cytos Biotechnology, Zürich-Schlieren

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit einer anti-GnRH Vakzine auf die Zyklusaktivität beim adulten Schaf während der Zuchtsaison abzuklären. Für die Untersuchungen standen 22 zyklische Weisse Alpenschafe im Alter zwischen 2 und 4 Jahren zur Verfügung, die zufällig einer Versuchs- und Kontrollgruppe mit je 11 Tieren zugeordnet wurden. Die Schafe der Versuchsgruppe erhielten 2-mal im Abstand von 4 Wochen 2 ml (400µg GnRH-Protein-Konjugat) ImprovacTM (Pfizer Animal Health, Australien) und die Kontrolltiere erhielten die entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung subkutan am Hals verabreicht. Der Progesteron Gehalt im Blut wurde wöchentlich während 3 Wochen vor bis 32 Wochen nach der 1. Impfung und der Antikörpertiter monatlich nach der 1. Impfung bestimmt. Bei allen geimpften Schafen trat innerhalb von 2–8 Wochen nach der 1. Impfung eine Azyklie auf. Die Unterdrückung der Progesteronsekretion dauerte mindestens 12 Wochen (2 Schafe) mit individuellen Abweichungen von 14 (1 Schaf), 25 (1 Schaf) und mehr als 25 Wochen (7 Schafe). Bei 4 Tieren war die Impfwirkung reversibel, während die restlichen 7 Schafe bis zum Ende des Versuchs azyklisch blieben. Die Antikörpertiter erreichten 4 Wochen nach der 2. Impfung Maximalwerte und fielen anschliessend kontinuierlich bis Versuchsende (8 Monate nach der 1. Impfung) auf Werte zwischen 10.9 und 40.8 % Bindung ab. Aufgrund unserer Ergebnisse kann gefolgert werden, dass beim adulten Schaf nach zwei Impfungen mit ImprovacTM im Abstand von 4 Wochen die Zyklusaktivität während mindestens 12 Wochen gehemmt wird. Die Unterdrückung der Ovarfunktion ist jedoch individuell verschieden und kann mehr als 31 Wochen anhalten.

Schlüsselwörter: Schaf, GnRH Vakzine, Zyklus, Progesteron

Suppression of reproductive cyclicity by active immunization against GnRH in the adult ewe

The objective of the present study was to evaluate the effect of an anti-GnRH vaccine on cycling activity in the adult ewe during the breeding season. For the experiments 22 cycling White Alpine sheep, aged between 2 and 4 years, were randomly divided into a treatment and control group of 11 animals, each. Sheep of the treatment group were immunized twice at an interval of 4 weeks with 2 ml (400µg GnRH-protein conjugate) of ImprovacTM (Pfizer Animal Health, Australia) subcutaneously in the neck. Sheep of the control group received the same amount of saline solution. Blood progesterone concentrations were measured weekly from 3 weeks before to 32 weeks after first immunization and anti-GnRH titers were determined monthly. All vaccinated ewes ceased cycling within 2–8 weeks after first immunization. Plasma progesterone was suppressed for a minimum of 12 weeks (2 ewes) with individual variation of 14 (1 ewe), 25 (1 ewe) and more than 25 weeks (7 ewes). Four animals resumed cyclicity while 7 animals remained suppressed until the end of the study. Antibody titers peaked one month after the booster injection and thereafter continuously dropped until the end of the study (8 months after first immunization) to values between 10.9 and 40.8 % binding. From our results it can be concluded that two vaccinations with ImprovacTM 4 weeks apart suppress cycling activity in adult ewes for at least 12 weeks. The inhibitory effect on ovarian activity, however, varies individually and may last more than 31 weeks.

Keywords: ewe, GnRH vaccine, estrous cycle, progesterone

54 Originalarbeiten

Einleitung

Die Steuerung des Sexualzyklus gewinnt beim kleinen Wiederkäuer zunehmend an Bedeutung. Neben der Zyklusinduktion ausserhalb der physiologischen Fortpflanzungsperiode und der Synchronisation ist auch die Unterdrückung der Brunst während der Alpung ein häufig geäussertes Anliegen der Schafhalter. In einem früheren Versuch (Janett et al., 2004) konnten wir zeigen, dass nach einmaliger Verabreichung hoher Gestagendosen (50 mg Chlormadinonazetat oder 140 mg Medroxyprogesteronazetat) der Sexualzyklus während mindestens 4 (Chlormadinonazetat) beziehungsweise 6 Wochen (Medroxyprogesteronazetat) unterdrückt werden konnte. Aufgrund der relativ kurzen Wirkungsdauer eignet sich diese Methode jedoch nicht für eine Unterdrückung der Brunst während einer gesamten Alpungsdauer von 3–4 Monaten. Eine Alternative zur hormonellen Brunstunterdrückung stellt die aktive Immunisierung gegen GnRH dar, die grundsätzlich bei allen Säugetieren (D'Occhio, 1993) möglich ist und bei Rind (Robertson et al., 1979; 1982; Jeffcoate et al., 1982), Schwein (Dunsha et al., 2001; Jaros et al., 2005), Pferd (Turkstra et al., 2005; Imboden et al., 2006), Hund (Ladd et al., 1994), Katze (Levy et al., 2004), Wildtieren (Miller et al. 2000; 2004), Ziegenbock (Godfrey et al., 1996) und Schaf (Jeffcoate et al., 1982; Brown et al., 1994; 1995; Janett et al., 2003; Earl et al., 2006) mit Erfolg angewendet wurde. Eigene Untersuchungen (Janett et al.; 2003) beim männlichen Lamm mit der mittlerweile in der Schweiz registrierten Schweinevaccine Improvac™ (Pfizer Animal Health, Australia) haben gezeigt, dass die Hodenfunktion nach einer 2-maligen Impfung im Abstand von 3 Wochen während mindestens 3 Monaten gehemmt werden kann. Da entsprechende Untersuchungen beim weiblichen Schaf fehlen, bestand das Ziel der vorliegenden Studie darin, die Auswirkungen einer Impfung mit Improvac™ auf die Zyklusaktivität sowie den Verlauf von Progesteron und des GnRH Antikörpertiters im Blut genauer abzuklären.

Tiere, Material und Methoden

Tiere

Für die Untersuchungen standen 22 adulte pluripare, klinisch gesunde, zyklische Schafe der Rasse Weisses Alpenschaf (WAS) im Alter von 2–4 Jahren zur Verfügung. Während des Versuchs, der von September 2004 bis Mai 2005 dauerte, wurden die Tiere zusammen mit einem vasktomierten Widder auf der Weide (Herbst und Frühling) oder im Stall (Winter) gehalten. Die Winterfütterung bestand aus Heu oder Grassilage und Wasser stand ad libitum zur Verfügung.

Versuchsplanung

Vor Versuchbeginn wurde bei allen Schafen mittels vier aufeinanderfolgenden wöchentlichen Plasmaprogesteronbestimmungen die Zyklusaktivität nachgewiesen und je 11 Tiere zufällig einer Versuchs- (GnRH-Impfung, n=11) und einer Kontrollgruppe (physiologische NaCl-Lösung, n=11) zugeordnet. Anschliessend wurden die Tiere der Versuchsgruppe 2-mal im Abstand von 4 Wochen mit 2 ml (400µg GnRH-Protein-Konjugat) Improvac™ (Pfizer Animal Health, Australien) subkutan seitlich am Hals geimpft. Die Kontrolltiere erhielten jeweils die gleiche Menge physiologischer NaCl-Lösung.

Blutentnahme, Progesteron- und Antikörper-Bestimmung

Bei allen Schafen wurde wöchentlich in der Zeit von 3 Wochen vor bis 32 Wochen nach der 1. Impfung mittels heparinisierter Röhrchen (S-Monovetten™, Sarstedt, Sevelen) aus der V. jugularis Blut entnommen. Die Proben wurden unmittelbar nach der Gewinnung zentrifugiert (4000 x g, 10 Min.) und Plasma bis zur Analyse bei -18°C gelagert.

Die Progesteronbestimmung erfolgte mit einem Radioimmunoassay (Kit Prog-CTK-4 P001906, DiaSorin, Saluggia, Italien) unter Verwendung eines für Progesteron sehr spezifischen Antikörpers. Die Nachweisgrenze lag bei 0.05 ng Progesteron pro ml Plasma und der Intra- sowie der Inter-assay Variationskoeffizient betrug 5.8% beziehungsweise 9.0%.

Die Antikörpertiter gegen GnRH wurden in monatlich gewonnenen Plasmaproben mit einem standardisierten ELISA (Röhn et al., 2006) unter Verwendung eines am N-Terminal konjugierten Peptids (RNase-Cys-GnRH-Konjugat) als beschichtetes Antigen (10µg/ml) und einem polyklonalen Kaninchen anti-Schaf-IgG Antikörper (Millipore, Zug) als sekundärer Antikörper bestimmt. Die Messergebnisse werden als Prozentsatz der Probe mit der höchsten Antikörperbindung bei einer Plasmaverdünnung von 1:540 angegeben.

Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm StatView 5.0 (SAS Institut, Dübendorf). Der Einfluss der Gruppeneinteilung, des Zeitpunktes der Blutentnahme und der Behandlung (Interaktion von Gruppe und Zeitpunkt) auf die Progesteronkonzentration wurde mit einer multivariaten Varianzanalyse (ANOVA) geprüft. Die Überprüfung von Gruppenunterschieden an einzelnen Zeitpunkten erfolgte mittels ungepaartem t-Test. Die Signifikanzschwelle wurde auf 0.05 festgelegt.

Als Beginn der Impfwirkung wurde der Zeitpunkt bezeichnet, ab dem in mindestens drei aufeinanderfolgenden Wochen die Progesteronkonzentration < 1 ng/ml Plasma war. Die Dauer der Impfwirkung wurde als Peri-

ode mit anhaltend tiefen Progesteronwerten (< 1 ng/ml) definiert. Der Impfeffekt wurde als reversibel bezeichnet, wenn als Hinweis für eine stattgefundenen Ovulation, erneut Progesteronwerte > 1 ng/ml Plasma gemessen wurden.

Ergebnisse

Progesteronverlauf vor und nach der Impfung

Der durchschnittliche Progesteronverlauf aller Schafe mit und ohne ImprovacTM ist in Abbildung 1 dargestellt. Vor der Impfung schwankten die Progesteronkonzentrationen bei beiden Gruppen zwischen 2.0 und 4.3 (ImprovacTM) beziehungsweise 2.0 und 4.8 (Kontrolle) ng/ml Plasma. Während dieser Zeit bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tab.1). Hingegen konnte nach der Behandlung ein signifikanter

Tabella 1: Einfluss von Gruppe und Zeitpunkt der Blutentnahme sowie Interaktion von Gruppe und Zeitpunkt auf die Progesteronkonzentration im Blut vor der Behandlung.

Parameter	Gruppe P	Zeitpunkt P	Interaktion P
Progesteron	0.2667	0.0076*	0.7197

*Signifikant ($P < 0.05$)

($P < 0.05$) Einfluss der Gruppe, des Zeitpunktes der Blutentnahme sowie der Behandlung (Interaktion von Gruppe und Zeitpunkt) festgestellt werden (Tab. 2). Bei allen geimpften Tieren fiel das Progesteron 2 Wochen nach der 1. Immunisierung kontinuierlich auf Werte unterhalb 0.5 ng/ml Plasma ab und blieb, mit Ausnahme von Woche 7, bis zur Woche 19 auf diesem tiefen Niveau. Anschliessend stiegen die Progesteronwerte während der

Tabella 2: Einfluss von Gruppe und Zeitpunkt der Blutentnahme sowie Interaktion von Gruppe und Zeitpunkt auf die Progesteronkonzentration im Blut nach der Behandlung.

Parameter	Gruppe P	Zeitpunkt P	Interaktion P
Progesteron	$< 0.0001^*$	$< 0.0001^*$	$< 0.0001^*$

*Signifikant ($P < 0.05$)

Wochen 20–26 vorübergehend leicht an bevor sie ab Woche 27 bis Versuchende erneut auf Werte < 0.5 ng/ml Plasma sanken. Die durchschnittlichen Progesteronkonzentrationen der Kontrolltiere schwankten in den Wochen 1 bis 20 zwischen 1.6 und 6.6 ng/ml Plasma. Ab Woche 21 war ein deutlicher Progesteronabfall mit anhaltend tiefen Werten < 0.5 ng/ml Plasma in den Wochen 27 bis 32 zu beobachten. Signifikante ($P < 0.05$) Gruppenunterschiede waren in den Wochen 3–6, 8–20, sowie 25 und 27 vorhanden.

Individueller Progesteronverlauf, Wirkung und Reversibilität der Impfung

In Abbildung 2 sind die individuellen Progesteronverläufe bei allen 11 geimpften Schafen dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Progesteronwerte in den ersten 8 Wochen bei verschiedenen Schafen zwischen 0.13 und 10.00 ng/ml Plasma schwankten. Von Woche 8 bis 19 bewegten sich die Werte stets unterhalb 1 ng/ml Plasma. Ein erneuter Anstieg von Progesteron in den folgenden Wochen war bei 4 Schafen zu beobachten, während die restlichen 7 Schafe bis Versuchende azyklisch blieben. Die individuelle Wirkungsdauer und der Zeitpunkt des erneuten Zyklusbeginns sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Daraus geht hervor, dass die Impfwirkung 2–8 Wochen nach der 1. Immunisierung einsetzte und mindestens 12 Wochen dauerte. Die individuelle Unterdrückung

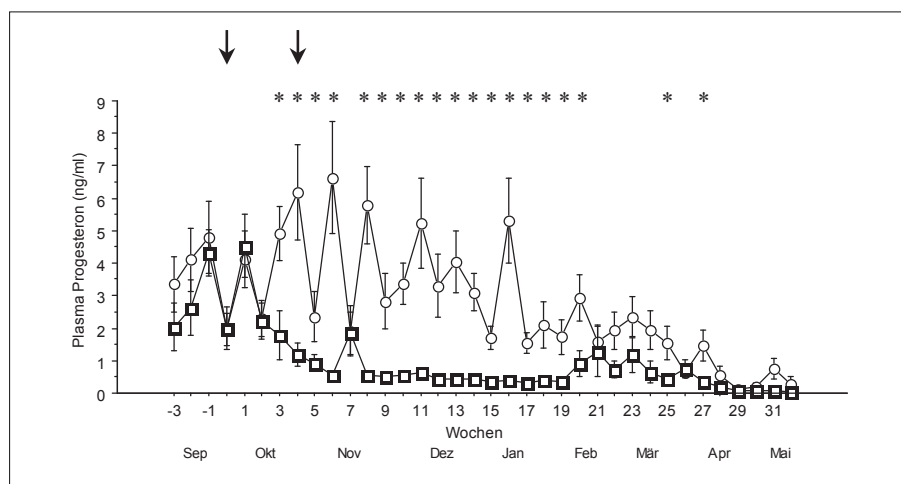


Abbildung 1: Durchschnittliche ($m \pm SEM$) Progesteronkonzentrationen im peripheren Blut bei je 11 Schafen mit (\square) und ohne (\circ) ImprovacTM. Pfeile stellen die Applikation von ImprovacTM bzw. phys. NaCl-Lösung dar. *Signifikanter Gruppenunterschied ($P < 0.05$, ungepaarter t -Test).

56 Originalarbeiten

der Ovaraktivität betrug 12 (2 Schafe), 14 (1 Schaf), 25 (1 Schaf) und mehr als 25 Wochen (7 Schafe).

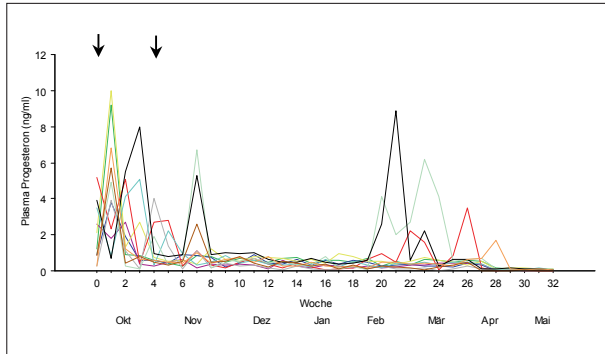


Abbildung 2: Individueller Progesteronverlauf bei 11 mit Improvac™ geimpften (↓) Schafen.

Antikörpertiter

Ein Monat nach der 1. Impfung stiegen die Antikörpertiter (Abb. 3) individuell auf Konzentrationen zwischen

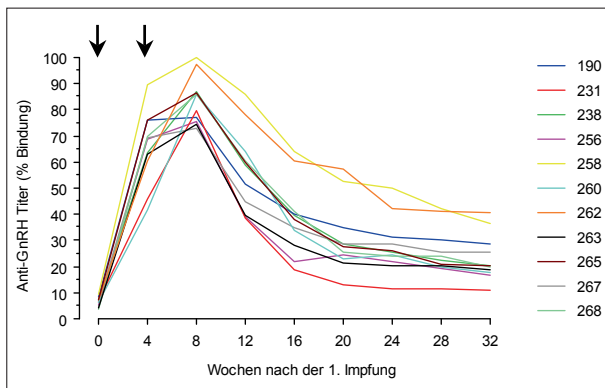


Abbildung 3: Individueller anti-GnRH Titer (% Bindung) bei einer Verdünnung von 1:540) bei 11 mit Improvac™ geimpften (↓) Schafen.

Tabelle 3: Beginn und Dauer der Impfwirkung nach 2-maliger Immunisierung im Abstand von 4 Wochen mit Improvac™ bei 11 adulten Schafen.

Schaf	Beginn der Impfwirkung (Woche)	Progesteronanstieg nach Impfwirkung (Woche)	Dauer der Impfwirkung (Wochen)
263	8	20	12
268	8	19	12
231	8	22	14
262	3	28	25
265	8	nicht beobachtet	> 25
267	8	nicht beobachtet	> 25
260	6	nicht beobachtet	> 27
258	4	nicht beobachtet	> 29
190	3	nicht beobachtet	> 30
256	3	nicht beobachtet	> 30
238	2	nicht beobachtet	> 31

41.5 (Schaf 260) und 89.7% Bindung (Schaf 258) an, erreichten dann 4 Wochen nach der 2. Impfung Maximalwerte zwischen 72.9 (Schaf 267) und 100% (Schaf 258) Bindung und fielen anschliessend bis Versuchende kontinuierlich ab. Am Ende des Versuchs, 32 Wochen nach der 1. Impfung, lagen die Antikörpertiter zwischen 10.9 und 40.8 % Bindung.

Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass beim adulten Schaf eine 2-malige Vakzinierung mit Improvac™ im Abstand von 4 Wochen die Zyklusaktivität während mindestens 12 Wochen zu hemmen vermag. Die Impfwirkung setzte spätestens 4 Wochen nach der 2. Impfung ein und war bei 4 Tieren reversibel. Bei den übrigen 7 Schafen blieb der Zyklus während mindestens 25 Wochen bis zum Ende des Versuchs (8 Monate nach der 1. Impfung) gehemmt.

Aufgrund des Titerverlaufs konnten wir bei allen Schafen feststellen, dass im Gegensatz zum Schwein (Dunsha et al., 2001), bereits die 1. Impfung eine deutliche Immunreaktion mit Bildung von spezifischen Antikörpern (42–90% Bindung) auslöste. Ein rascher Titeranstieg bereits nach der 1. Impfung mit Improvac™ haben wir in früheren Untersuchungen (Imboden et al., 2006) auch bei der Stute beobachtet. Dies weist darauf hin, dass Improvac™ im Vergleich zu anderen GnRH Vakzinen bei Pferd (Turkstra et al., 2005) und Schaf (Earl et al., 2006) eine stärkere Immunreaktion hervorrufen kann.

Der Verlauf der individuellen Antikörpertiter zeigte, dass bei einem deutlich erhöhten Titer (> 70% Bindung) die Ovaraktivität zuverlässig gehemmt werden konnte. Tiefere Titer hingegen, liessen keine eindeutige Aussage über die Hemmwirkung zu. So zeigte Schaf 262 bei einem Titer von 41% Bindung in der Woche 28 einen erneuten

Aktive Immunisierung gegen GnRH beim adulten weiblichen Schaf 57

Progesteronanstieg, während dieser bei Schaf 258 mit einem ähnlich hohen Titer (42% Bindung in Woche 28) ausblieb.

Bei Schafen mit tiefem Antikörpertiter muss als mögliche Erklärung der Azyklie die saisonale Fortpflanzung bei gewissen Rassen berücksichtigt werden. So war ein jahreszeitlicher Einfluss auf die Kontrolltiere in den letzten 3 Monaten unseres Versuches (März–Mai), aufgrund der tiefen Progesteronwerte, deutlich zu erkennen. Dies ist ein weiterer Hinweis, dass das Weisse Alpenschaf entgegen der allgemeinen Annahme nicht asaisonal ist.

Bezüglich Reversibilität der Impfung muss erwähnt werden, dass nach Ende des Versuchs die azyklischen Tiere für weitere Untersuchungen nicht mehr zur Verfügung standen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass bei abnehmender Antikörperkonzentration die Zyklusaktivität wieder einsetzt (Keeling und Crighton, 1984). In diesem Zusammenhang ist von besonderem Interesse inwieweit, bei geimpften azyklischen Tieren, eine fertile Brunst induziert werden kann. Beim Einsatz einer GnRH Impfung bei präpubertären Schafen ist zu beachten, dass es zu einer bleibenden Hemmung der Fortpflan-

zungsfunktion und zu Sterilität kommen kann (Brown et al., 1994; 1995; Clarke et al., 1998; Janett et al., 2003). Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte die Impfung gegen GnRH bei Jungtieren, die zur späteren Zucht vorgesehen sind, nicht angewendet werden.

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass beim adulten Schaf eine 2-malige Impfung mit Improvac™ im Abstand von 4 Wochen zu einer zuverlässigen Hemmung der Fortpflanzung während mindestens 12 Wochen führt, die Impfwirkung jedoch individuell verschieden ist und länger als 31 Wochen anhalten kann.

Dank

An dieser Stelle möchten wir Urban Lanker und seiner Frau Gaby für die Tiere und ihre Hilfsbereitschaft ganz herzlich danken.

Blocage de l'activité reproductrice chez les moutons adultes par une immunisation active contre la GnRH

Le but de ce travail était d'étudier l'efficacité d'un vaccin anti GnRH sur le cycle de moutons adultes durant la période d'élevage. Pour cette étude, 22 brebis Blanc des Alpes, au cycle normal, âgées de 2 à 4 ans étaient à disposition; elles ont été réparties au hasard en un groupe d'essai et un groupe de contrôle de chacun 11 animaux. Les animaux du groupe d'essai ont reçu 2 fois à 4 semaines d'intervalle 2ml (400µg de conjuguât protéinique de GnRH) d'Improvac™ (Pfizer Animal Health Australie) et les animaux de contrôle une quantité correspondante de solution saline physiologique appliquée par voie sous-cutanée à l'encolure. Le taux sanguin de progestérone a été mesuré hebdomadairement dès 3 semaines avant à 32 semaines après la 1ère vaccination et le titre d'anticorps, mensuellement, après la 1ère vaccination. Chez tous les animaux vaccinés, une acyclie est apparue 2 à 8 semaines après la 1ère injection. Le blocage de la sécrétion de progestérone a duré au minimum 12 semaines (2 animaux) avec des variations de 14 (1 animal) 25 (1 animal) et plus de 25 semaines (7 animaux). Chez 4 brebis, l'effet de la vaccination a été réversible alors que les 7 autres sont restées acycliques jusqu'à la fin du test. Les taux d'anticorps ont atteint des valeurs maximales 4 semaines après la 2ème injection et ont décliné ensuite continuellement jusqu'à la fin de l'essai (8 mois après la première vaccination). Sur la base de ces résultats, on

Soppressione dell'attività riproduttiva tramite attiva immunizzazione contro il GnRH nelle pecore adulte

Scopo di questo studio è di chiarire l'efficacia di un vaccino anti-GnRH sull'attività del ciclo riproduttivo nelle pecore adulte, durante la stagione dell'accoppiamento. Per l'esame sono state messe a disposizione 22 pecore alpine bianche durante il ciclo riproduttivo di età tra i 2 e i 4 anni che sono state attribuite ad un gruppo sperimentale e uno di controllo con ciascuno 11 animali. Alle pecore del gruppo sperimentale è stato somministrato, per 2 volte a distanza di 4 settimane, 2 ml (400µg di proteine coniugate GnRH) Improvac™ (Pfizer Animal Health, Australia) mentre agli animali del gruppo di controllo si è somministrata la stessa quantità di soluzione salina per via subcutanea alla gola. Il contenuto di progesterone nel sangue è stato controllato settimanalmente a partire da 3 settimane prima fino a 32 settimane dopo la 1° vaccinazione e il titolo di anticorpi mensilmente a partire dalla 1° vaccinazione. In tutte le pecore vaccinate è sopravvenuta un'acicia entro 2–8 settimane dopo la 1° vaccinazione. La soppressione della secrezione di progesterone è durata al minimo 12 settimane (2 pecore) con differenze individuali di 14 (1 pecora), 25 (1 pecora) e più di 25 settimane (7 pecore). In 4 animali l'effetto della vaccinazione è stato reversibile, mentre le restanti 7 pecore sono rimaste senza ciclo fino alla fine dell'esperienza. Il titolo di anticorpi raggiunse 4 settimane dopo la 2° vaccinazione dei valori massimi e di-

58 Originalarbeiten

peut conclure que chez les brebis adultes le cycle est interrompu pendant au moins 12 semaines après une double vaccination à l'Improvac™ avec un intervalle de 4 semaines. Le blocage de la fonction ovarienne est toutefois individuel et peut se prolonger plus de 31 semaines.

minuì in modo continuo fino alla fine dell'esperienza (8 mesi dopo la 1° vaccinazione) mostrando dei valori tra 10.9 e 40.8%. Sulla base di questi risultati si può dedurre che, l'attività riproduttiva nelle pecore adulte dopo due vaccinazione con Improvac™ a distanza di 4 settimane è inibita durante al minimo 12 settimane. La soppressione della funzione ovarica può essere bloccata per più di 31 settimane ed è differente a seconda dell'animale.

Literatur

Brown B. W., Mattner P. E., Carroll P. A., Holland E. J., Paull D. R., Hoskinson R. M., Rigby R. D. G.: Immunization of sheep against GnRH early in life: effects on reproductive function and hormones in rams. *J. Reprod. Fertil.* 1994, 101: 15–21.

Brown B. W., Mattner P. E., Carroll P. A., Hoskinson R. M., Rigby R. D. G.: Immunization of sheep against GnRH early in life: effects on reproductive function and hormones in ewes. *J. Reprod. Fertil.* 1995, 103: 131–135.

Clarke I. J., Brown B. W., Tran V. V., Scott C. J., Fry R., Mittar R. P., Rao A.: Neonatal Immunization against Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Results in Diminished GnRH Secretion in Adulthood. *Endocrinology* 1998, 139: 2007–2014.
D'Occhio M. J.: Immunological suppression of reproductive functions in male and female mammals. *Anim. Reprod. Sci.* 1993, 33: 345–372.

Dunshea F. R., Colantoni C., Howard K., McCauley I., Jackson P., Long K. A., Lopaticki S., Nugent E. A., Simons J. A., Walker J., Hennessy D. P.: Vaccination of boars with a GnRH vaccine (Improvac) eliminates boar taint and increases growth performance. *J. Anim. Sci.* 2001, 79: 2524–2535.

Earl E. R., Waterston M. M., Aughey E., Harvey M. J., Matschke C., Colston A., Ferro V. A.: Evaluation of two GnRH-I based vaccine formulations on the testes function of entire Suffolk cross ram lambs. *Vaccine* 2006, 24: 3172–3183.

Godfrey S. I., Walkden-Brown S. W., Martin G. B.: Immunocastration of Australian feral bucks against GnRH using a commercial vaccine. *Anim. Reprod. Sci.* 1996, 44: 41–54.

Imboden I., Janett F., Burger D., Crowe M. A., Hässig M., Thun R.: Influence of immunization against GnRH on reproductive cyclicity and estrous behavior in the mare. *Theriogenology* 2006, 66: 1866–1875.

Janett F., Lanker U., Jörg H., Hässig M., Thun R.: Die Kastration männlicher Lämmer mittels Immunisierung gegen GnRH. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2003, 145: 291–299.

Janett F., Camponovo L., Lanker U., Hässig M., Thun R.: Die Unterdrückung der Brunst mittels parenteraler Gestagenbehandlung beim Schaf. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2004, 146: 109–118.

Jaros P., Bürgi E., Stärk K. D. C., Claus R., Hennessy D., Thun R.: Effect of active immunization against GnRH on androstenone concentration, growth performance and carcass quality in intact male pigs. *Livest. Prod. Sci.* 2005, 92: 31–38.

Jeffcoate I. A., Lucas J. M. S., Crighton D. B.: Effect of active immunization of ram lambs and bullcalves against synthetic luteinizing hormone releasing hormone. *Theriogenology* 1982, 18: 65–77.

Keeling B. J., Crighton D. B.: *Reversibility of the effects of active immunization against LH-RH*. In: *Immunological Aspects of Reproduction in Mammals*. Ed. D.B. Crighton. Butterworths, London, 1984, 379–398.

Ladd A., Tsong Y. Y., Walfield A. M., Thau R. B.: Development of an antifertility vaccine for pets based on active immunization against luteinizing hormone-releasing hormone. *Biol. Reprod.* 1994, 51: 1076–1083.

Levy J. K., Miller L. A., Crawford P. C., Ritchey J. W., Ross M. K., Fagerstone K. A.: GnRH immunocontraception of male cats. *Theriogenology* 2004, 62: 1116–1130.

Miller L. A., Johns B. E., Killian G. J.: Immunocastration of white-tailed deer with GnRH vaccine. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000, 44: 266–274.

Miller L. A., Rhyan J. C., Drew M.: Contraception of bison by GnRH vaccine: a possible means of decreasing transmission of brucellosis in bison. *J. Wildl. Dis.* 2004, 40: 725–730.

Robertson I. S., Wilson J. C., Fraser H. M.: Immunological castration in male cattle. *Vet. Rec.* 1979, 105: 556–557.

Robertson I. S., Fraser H. M., Innes G. M., Jones A. S.: Effect of immunological castration on sexual and production characteristics in male cattle. *Vet. Rec.* 1982, 111: 529–531.
Röhn T. A., Jennings G. T., Hernandez M., Grest P., Beck M.,

Zou Y., Kopf M., Bachmann M. F.: Vaccination against IL-17 suppresses autoimmune arthritis and encephalomyelitis. *Eur. J. Immunol.* 2006, 36: 2857–2867.

Turkstra J., Van der Meer F., Knaap J., Rottier P., Teerts K., Colenbrander B., Meloen R.: Effects of GnRH immunization in sexually mature pony stallions. *Anim. Reprod. Sci.* 2005, 3–4: 247–259.

Korrespondenz

PD Dr. F. Janett
Klinik für Fortpflanzungsmedizin
Winterthurerstr. 260
CH-8057 Zürich
E-mail: fjanett@vetclinics.uzh.ch

Manuskripteingang: 6. Juni 2008

Angenommen: 12. August 2008